

**Abstract of JP2003238407**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a medicine useful for the immunomodulation and the prophylaxis and the treatment of coronary arteriosclerotic diseases, encephalopathic diseases and osteoporotic diseases.

**SOLUTION:** The leukotriene production inhibitor comprises a compound represented by formula [I] [wherein R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, a 1-4C alkyl group or a 3-4C cycloalkyl group; R<sup>2</sup> is a phenyl group, a naphthyl group, a furanyl group, a thienyl group, an imidazolyl group, a pyridyl group or a benzyl group (which may be substituted with ≤5 substituent groups selected from a 1-3C alkyl group, a trifluoromethyl group, a 1-3C alkoxy group, a 1-3C alkylthio group, a hydroxy group, a halogen atom, a nitro group, an amino group, a methylamino group, a dimethylamino group and a carboxyl group)] or its pharmaceutically acceptable salt.

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-238407

(P2003-238407A)

(43) 公開日 平成15年8月27日 (2003.8.27)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/4439

4 C 0 6 3

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10

4 C 0 8 6

1 0 1

1 0 1

19/10

19/10

25/00

25/00

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2002-34752(P2002-34752)

(22) 出願日

平成14年2月13日(2002.2.13)

(71) 出願人 000003986

日産化学工業株式会社

東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

(72) 発明者 内藤 剛

埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産

化学工業株式会社生物科学研究所内

Fターム(参考) 4C063 AA03 BB03 CC62 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA08

GA09 GA10 MA01 MA04 NA14

ZA02 ZA34 ZA36 ZA45 ZA59

ZA89 ZA97 ZB07 ZB11 ZB13

ZC20 ZC41

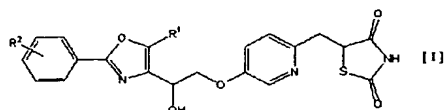
(54) 【発明の名称】 ロイコトリエン産生抑制剤

(57) 【要約】

【課題】免疫調節並びに冠動脈硬化性疾患、脳障害性疾患及び骨粗鬆症性疾患の予防、治療に有用な医薬品の提供。

【解決手段】 式[1]

【化1】



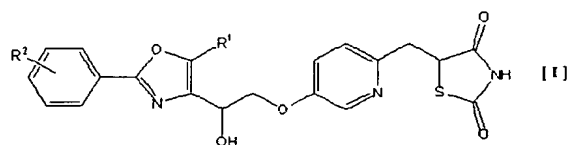
〔式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基又はC<sub>3-4</sub>シクロアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は、フェニル基、ナフチル基、フラニル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピリジル基又はベンジル基(該フェニル基、ナフチル基、フラニル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピリジル基及びベンジル基は、いずれもC<sub>1-3</sub>アルキル基、トリフルオロメチル基、C<sub>1-3</sub>アルコキシ基、C<sub>1-3</sub>アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基及びカルボキシ基の中から選ばれる置換基で最大5個まで置換されていてもよい。)を

表す。〕で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有することを特徴とするロイコトリエン産生抑制剤の提供。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 式 [ I ]

## 【化1】

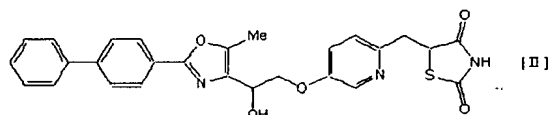


〔式中、 $R^1$ は、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{3-4}$ シクロアルキル基を表し、 $R^2$ は、フェニル基、ナフチル基、フラニル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピリジル基又はベンジル基（該フェニル基、ナフチル基、フラニル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピリジル基及びベンジル基は、いずれも $C_{1-3}$ アルキル基、トリフルオロメチル基、 $C_{1-3}$ アルコキシ基、 $C_{1-3}$ アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基及びカルボキシル基の中から選ばれる置換基で最大5個まで置換されていてもよい。）を表す。〕で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有することを特徴とするロイコトリエン産生抑制剤。

【請求項2】  $R^1$ が、水素原子、メチル又はエチルであり、 $R^2$ が、フェニル、4-メチルフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル又は2-チエニルである化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有する、請求項1記載のロイコトリエン産生抑制剤。

## 【請求項3】 式 [ II ]

## 【化2】



で表される、5-（（5-（2-ヒドロキシ-2-（2-（4-フェニル）フェニル-5-メチル-4-オキサゾリル）エトキシ）-2-ピリジル）メチル）チアゾリジン-2、4-ジオン又はその医薬的に許容され得る塩を含有する、請求項2記載のロイコトリエン産生抑制剤。

【請求項4】 請求項1、請求項2又は請求項3に記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有することを特徴とする免疫調節剤。

【請求項5】 請求項1、請求項2又は請求項3に記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有することを特徴とする冠動脈硬化性疾患予防剤。

【請求項6】 請求項1、請求項2又は請求項3に記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有することを特徴とする冠動脈硬化性疾患治療剤。

【請求項7】 請求項1、請求項2又は請求項3に記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有することを特徴とする脳虚血による脳障害性疾患予防剤。

【請求項8】 請求項1、請求項2又は請求項3に記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有することを特徴とする脳虚血による脳障害性疾患治療剤。

【請求項9】 請求項1、請求項2又は請求項3に記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有することを特徴とする骨粗鬆症性疾患予防剤。

【請求項10】 請求項1、請求項2又は請求項3に記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有することを特徴とする骨粗鬆症性疾患治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ロイコトリエン産生抑制作用を有したチアゾリジン-2、4-ジオン化合物を含有することを特徴とする免疫調節剤並びに冠動脈硬化性疾患、脳障害性疾患及び骨粗鬆症性疾患の予防・治療剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】ロイコトリエンは、アラキドン酸代謝産物として肥満細胞などから放出される化学伝達物質で、血管、粘液腺や平滑筋を刺激して、鼻アレルギー、湿疹、蕁麻疹、気管支喘息などの様々なアレルギー性疾患や炎症性疾患を引き起こすことが知られている。（Allen et al. Circulation 1998, 97, 2406, Allen & Yacoub, Curr. Opin. Cardiol. 1995, 10, 605）。

【0003】又、ロイコトリエンは様々な狭義の免疫疾患だけでなく、他にもさまざまな疾患の発症にも関与することが明らかにされている。ロイコトリエン産生を抑制し、免疫系疾患だけでなく、冠動脈硬化性疾患、脳虚血による脳障害性疾患、骨粗鬆症性疾患の発症、進展予防に対して優れた効果を有する医薬品が望まれている（Caterina et al. Biomed. Biochim. Acta 1998, 47, S182, Patrignani, et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992, 20, Suppl12, S208, Malania, et al. Kardiologii a 1990, 30, 5, Ciceri, et al. Br. J. Pharmacol. 2001, 133, 1323, Mayatepek, Eur. J. Pediatr. 2000, 159, 811, Rao, et al. Neurochem. Res. 1999, 24, 1225, Traianedes et al. Endocrinology, 1998, 139, 3178, Bonewald, et al. Adv. Exp. Med. Biol. 1997, 433, 299）。

【0004】一方、いくつかのチアゾリジンジオン誘導体が、糖尿病薬として有用であることが報告されている（Fujiwara, et al. Diabetes 1988, 37, 1549, Sugiyama, et al. Arznei-Forsch 1990, 40, 263, Kuzuya, et al. Diabetes Res. Clin. Pract. 1991, 11, 147）。最近になって、その作用メカニズムは、主に脂肪細胞の核内に存在するPPAR $\gamma$ （peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ ）を活性化させることにより、血中グルコースを低下させることが明らかになっている（Lehmann, et al., J. Biol. Chem. 270, 12953-12956, 1995; Saltiel, Cell 104, 517-529, 2001）。

【0005】特開平08-208648号公報は、一連のピリジン環を有するチアゾリジンジオン類が肥満型糖尿病動物モデルにおいて血糖低下作用を示し、糖尿病薬として有用であることを報告している。しかしながら、これらの化合物のロイコトリエン産生に対する直接的な抑制作用については知られていなかった。

【0006】

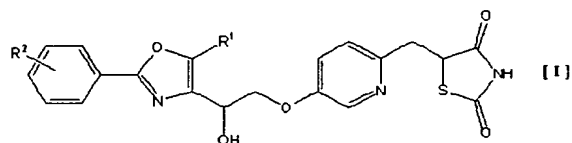
【課題を解決するための手段】この様な背景のもと、本発明者は、上記公開特許公報に記載されているチアゾリジン類をヒト白血病細胞株THP-1細胞を用いて、カルシウムイオノフォアで誘発されるロイコトリエンの量を検討した。その結果、化合物1をはじめとする式

【I】で表される本発明化合物が、顕著なロイコトリエン(B4及びC4)産生抑制効果を示すことを見出した。また、同効類薬のPPAR $\gamma$ 活性化薬であるビオグリタゾンと同様な作用を示さないことから、既存のPPAR $\gamma$ 活性化剤に共通した作用ではないことを明らかにし、本発明を完成するに至った。

【0007】即ち、本発明は式【I】

【0008】

【化3】



【0009】〔式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基又はC<sub>3-4</sub>シクロアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は、フェニル基、ナフチル基、フラニル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピリジル基又はベンジル基(該フェニル基、ナフチル基、フラニル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピリジル基及びベンジル基は、いずれもC<sub>1-3</sub>アルキル基、トリフルオロメチル基、C<sub>1-3</sub>アルコキシ基、C<sub>1-3</sub>アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基及びカルボキシ基の中から選ばれる置換基で最大5個まで置換されている。〕を表す。〕で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有することを特徴とするロイコトリエン産生抑制剤に関するものである。

【0010】式【I】で表される化合物又はその医薬的に許容し得る塩は、そのロイコトリエン産生抑制作用により、ロイコトリエンが介在する、あらゆる免疫あるいはアレルギー反応を制御できる。また、ロイコトリエン過剰発現による冠動脈硬化性疾患、脳障害性疾患及び骨粗鬆症性疾患の発症、進展予防薬、並びに治療薬として有用である。

【0011】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。まず、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の各置換基における語句について説明する。尚、本明細書中「n」はノルマルを、「i」はイソ

を、「s」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを、「c」はシクロを意味する。

【0012】C<sub>1-3</sub>アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル及びi-プロピルを挙げることができ、C<sub>1-4</sub>アルキル基としては、上記に加え、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル及びt-ブチルを挙げることができる。

【0013】C<sub>3-4</sub>シクロアルキル基としては、c-プロピル、c-ブチル、1-メチル-c-プロピル及び2-メチル-c-プロピルを挙げることができる。

【0014】C<sub>1-3</sub>アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ及びi-プロポキシを挙げることができる。

【0015】C<sub>1-3</sub>アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ及びi-プロピルチオを挙げることができる。

【0016】ナフチル基としては、 $\alpha$ -ナフチル及び $\beta$ -ナフチルを挙げることができる。

【0017】フラニル基としては、2-フラニル及び3-フラニルを挙げることができる。

【0018】チエニル基としては、2-チエニル及び3-チエニルを挙げることができる。

【0019】イミダゾリル基としては、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル及び4-イミダゾリルを挙げることができる。

【0020】ピリジル基としては、2-ピリジル、3-ピリジル及び4-ピリジルを挙げることができる。

【0021】次に、好ましい、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の具体例について説明する。

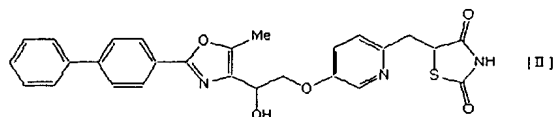
【0022】好ましい、R<sup>1</sup>の具体例としては、水素原子、メチル及びエチルが挙げられ、より好ましくは、メチルが挙げられる。

【0023】好ましい、R<sup>2</sup>の具体例としては、フェニル、4-メチルフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル及び2-チエニルが挙げられ、より好ましくは、フェニルが挙げられる。

【0024】好ましい本発明化合物(化合物【I】)を以下に示す。

【0025】

【化4】



【0026】式【I】で表される化合物は、分子内に2個の不斉炭素を有しており、そのため、4種の光学異性体が存在するが、本発明には、それら光学異性体が任意の割合で混合されたものを用いることができる。

【0027】医薬的に許容し得る塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸

塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、グルコン酸塩及びサリチル酸塩等が挙げられる。

【0028】式【I】で表される化合物は、特開平8-208648号公報に記載された製造方法に基づいて製造することができる。

【0029】式【I】で表される化合物又はその医薬的に許容し得る塩は、その投与経路により種々の型の製剤化が可能である。適宜の製剤学的に汎用される結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン、CMC-Ca等が挙げられる。賦形剤としては、例えば乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カルシウム、ソルビット、グリシン、微結晶セルロース等が挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等が挙げられる。崩壊剤としては、例えば、ジャガ芋澱粉等が挙げられる。式【I】で表される化合物又はその医薬的に許容し得る塩は、必要に応じてこれらの結合剤、賦形剤、滑沢剤、崩壊剤と混合し、粉末、顆粒、錠剤又はカプセル剤等の形態で、経口的に投与されることが望ましい。

【0030】しかしながら、もちろんこれだけに限定されるものではなく、非経口投与も可能である。例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド等の油脂性基剤を用いた坐剤、或いは流動パラフィン、白色ワセリン、高級アルコール、マクロゴール軟膏、親水軟膏、水性ゲル基剤等を用いた経皮吸収型製剤、更にはポリエチレングリコール、水性ゲル基剤、蒸留水、注射用蒸留水、賦形剤（乳糖、コーンスターチ等）から選ばれた一種又は2種以上を用いた注射剤や、眼粘膜、鼻粘膜、口腔粘膜等の粘膜吸収型製剤としての投与が可能である。

【0031】投与量は患者の体重1kg当たり毎日約0.05～約50mgの範囲であり、好ましくは、体重1kg当たり毎日約0.10～約10mgの範囲で一日1～3回投薬されるが、年齢、体重、症状等により投与量が増減する。

【0032】

【実施例】次に実施例によりこの発明をさらに具体的に説明するが、本発明は本実施例にのみ限定されるもので

はない。

【0033】尚、実施例に使用した被験物質（化合物【I】）は、特開平8-208648号公報に記載された製造方法に基づいて製造した。（詳細には、該公報の実施例記載の化合物（I-2a-7）を該公報の実施例3に記載と同様の還元反応を行うことにより製造した。収率：86.1% 性状：無色粉末 融点：78-80℃（酢酸エチル／アセトンから再結晶））

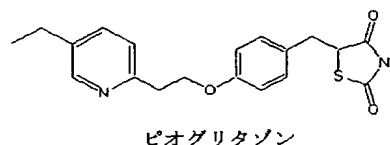
【0034】試験例1 ヒト白血病細胞株THP-1細胞における、カルシウムイオノフォア誘発性ロイコトリエン産生抑制

10%牛胎児血清を含んだRPMI1640培地（IWAKI GLASS）で維持培養してあるTHP-1細胞浮遊液を採り、無血清のRPMI1640培地に交換した。1×10<sup>6</sup> cells/mlの濃度で、培養皿に分注し、ジメチルスルフォキシド（DMSO）に溶解した被験物質（化合物【I】）、またはピオグリタゾン）を10μMの濃度になるよう添加した。5分後、ロイコトリエン産生を誘発するために、DMSOに溶解したカルシウムイオノフォア（Sigma）を添加し、インキュベートした。30分後、遠心することで細胞と培地を分離させ、上清をサンプリングした。上清中のロイコトリエン濃度は、ロイコトリエンB4測定用EIAキット（Cayman）により定量した。

【0035】試験例1の結果を表1に示した。ヒト白血病細胞株THP-1細胞において、10μMカルシウムイオノフォアは、57±10 pg/mlのロイコトリエンB4を産生した。化合物【I】は、10μMの濃度においてほぼ完全にロイコトリエンB4産生を抑制した。しかし、他のPPAR $\gamma$ 活性化剤（ピオグリタゾン）は、ロイコトリエンB4産生を抑制しなかった。

【0036】

【化5】



【0037】表1

【0038】

【表1】

刺激	LTB4産生 (pg/ml)
無刺激	2±1
10μMカルシウムイオノフォア	57±10
10μMカルシウムイオノフォア+10μM（化合物【I】）	6±2
10μMカルシウムイオノフォア+10μM（ピオグリタゾン）	50±18

【0039】試験例2 ヒト白血病細胞株THP-1細胞における、カルシウムイオノフォア誘発性ロイコトリエン

産生抑制

10%牛胎児血清を含んだRPMI1640培地で維持培養してあ

るTHP-1細胞浮遊液を採り、無血清のRPMI1640培地に置換した。1 x 10<sup>6</sup> cells/mlの濃度で、培養皿に分注し、DMSOに溶解した被験物質（化合物〔I I〕）を0.1あるいは1、10 $\mu$ Mの濃度になるよう添加した。5分後、ロイコトリエン産生を誘発するために、DMSOに溶解したカルシウムイオノフォアを添加し、インキュベートした。30分後、遠心し、細胞と培地を分離させ、上清をサン

プリングした。培地中のロイコトリエン濃度は、ロイコトリエンB4あるいはC4測定用EIAキット（Cayman）により定量した。結果を表2および表3に示した。

【0040】表2

【0041】

【表2】

刺激	LTB4 (pg/ml)
無刺激	14
10 $\mu$ Mカルシウムイオノフォア	53
10 $\mu$ Mカルシウムイオノフォア+0.1 $\mu$ M（化合物〔I I〕）	54
10 $\mu$ Mカルシウムイオノフォア+1 $\mu$ M（化合物〔I I〕）	16
10 $\mu$ Mカルシウムイオノフォア+10 $\mu$ M（化合物〔I I〕）	4

全群n=2

【0042】表3

【0043】

【表3】

刺激	LTC4 (pg/ml)
無刺激	13
10 $\mu$ Mカルシウムイオノフォア	181
10 $\mu$ Mカルシウムイオノフォア+0.1 $\mu$ M（化合物〔I I〕）	153
10 $\mu$ Mカルシウムイオノフォア+1 $\mu$ M（化合物〔I I〕）	78
10 $\mu$ Mカルシウムイオノフォア+10 $\mu$ M（化合物〔I I〕）	0

全群n=2

【0044】製剤例1

錠 剤

本発明化合物	1.0 g
乳 糖	5.0 g
微結晶セルロース	8.0 g
コーンスターチ	3.0 g
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0 g
CMC-Ca	1.5 g
ステアリン酸マグネシウム	0.5 g
全 量	20.0 g

上記成分を常法により混合した後、1錠中に10mgの活性成分を含有する糖衣錠100錠を製造する。

【0045】製剤例2

カプセル剤

本発明化合物	1.0 g
乳 糖	3.5 g
微結晶セルロース	10.0 g
ステアリン酸マグネシウム	0.5 g
全 量	15.0 g

上記成分を常法により混合したのち4号ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に10mgの活性成分を含有するカプセル剤100カプセルを製造する。

【0046】製剤例3

軟カプセル剤

本発明化合物	1.00 g
PEG400	3.89 g
飽和脂肪酸トリグリセライド	15.00 g
ハッカ油	0.01 g
ポリソルベート(Polysorbate) 80	0.10 g
全 量	20.00 g

上記成分を混合したのち常法により3号軟ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に10mgの活性成分を含有する軟カプセル剤100カプセルを製造する。

【0047】製剤例4

軟 膏

本発明化合物	1.0 g (10.0 g)
流動パラフィン	10.0 g (10.0 g)
セタノール	20.0 g (20.0 g)
白色ワセリン	68.4 g (59.4 g)
エチルパラベン	0.1 g (0.1 g)
1-メントール	0.1 g (0.5 g)
全 量	100.0 g

上記成分を常法により混合し、1% (10%) 軟膏とする。

【0048】製剤例5

坐 剤  
 本発明化合物 1.0 g  
 ウィットップゾールH15\* 46.9 g  
 ウィットップゾールW35\* 52.0 g  
 ポリソルベート (Polysorbate) 80 0.1 g  
 全 量 100.0 g  
 「\* トリグリセライド系化合物の商標名ウィットップゾール=Witepsol」上記成分を常法により熔融混合し、坐剤コンテナに注ぎ冷却固化して10mgの活性成分を含有する1g坐剤100個を製造する。

## 【0049】製剤例6

顆粒剤  
 本発明化合物 1.0 g  
 乳 糖 6.0 g  
 微結晶セルロース 6.5 g

コーンスターチ 5.0 g  
 ヒドロキシプロピルセルロース 1.0 g  
 ステアリン酸マグネシウム 0.5 g  
 全 量 20.0 g  
 上記成分を常法により造粒し、10mgの活性成分を含有するよう200mgを一包とし100個分包する。

## 【0050】

【発明の効果】上記結果から、式[I]で表される本発明化合物は、PPAR $\alpha$ 活性化作用とは独立して、ロイコトリエン産生阻害作用を有することが明らかである。従って、本発明化合物は、免疫調節剤、脳障害性疾患の予防剤、脳障害性疾患の治療剤、骨粗鬆症性疾患の予防剤、骨粗鬆症性疾患の治療剤、冠動脈硬化性疾患の予防剤、冠動脈硬化性疾患の治療剤として有用である。

---

 フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-コード (参考)
A 6 1 P 37/02		A 6 1 P 37/02	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 417/14		C 0 7 D 417/14	